



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Numéro de publication: **0 558 861 A1**

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

Numéro de dépôt: **92402878.0**

Int. Cl.<sup>5</sup> **A61K 31/425**

Date de dépôt: **22.10.92**

Priorité: **06.03.92 FR 9202696**

Date de publication de la demande:  
**08.09.93 Bulletin 93/36**

Etats contractants désignés:  
**PT**

Demandeur: **RHONE-POULENC RORER SA**  
**20, avenue Raymond Aron**  
**F-92160 Antony(FR)**

Inventeur: **Louvel, Erik**  
**163 rue des Chênes**  
**F-04100 Manosque(FR)**

Mandataire: **Savina, Jacques et al**  
**Rhône-Poulenc Rorer S.A. Direction Brevets**  
**(t144) 20 avenue Raymond Aron**  
**F-92165 Antony Cédex (FR)**

**Application de l'amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazole (Riluzole) pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone.**

Application de l'amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.

**EP 0 558 861 A1**

La présente invention concerne l'application de l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.

Il est connu que l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole (dénomination commune internationale : riluzole) est utile comme médicament anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique (brevet EP 50551), dans le traitement de la schizophrénie (EP 305276), dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression (EP 305277), dans le traitement des désordres cérébrovasculaires et comme anesthésique (EP 282971).

Il a maintenant été trouvé que l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable est utile dans le traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.

Cette application a été déterminée chez l'homme dans une étude en double aveugle contre placebo : 77 patients atteints de maladies motoneurones et notamment de sclérose latérale amyotrophique ont été traités par 2x50 mg jour de riluzole par voie orale (comprimés dosés à 50 mg) pendant une période de 12 à 18 mois et 78 patients ont reçu un placebo.

Les résultats obtenus sont analysés en terme de survie dans l'étude étant entendu que, les "morts de l'étude" (sortie de l'étude) comprennent les personnes réellement mortes mais également les personnes dont l'état clinique nécessite une trachéotomie ou le passage sous assistance respiratoire.

Dans cette étude, 51 % des patients sous placebo sont morts alors que ce pourcentage descend à 44 % chez les patients sous riluzole (la probabilité dans le test de Wilcoxon (R. L. PREUCTICE, Biometrika, 65,167-179 (1978)) est égale à 0.018 et la probabilité dans le test de Logrank stratifié (R. PETO et J. PETO, Journal of the Royal Statistical Society, series A, vol. 135, 185-207 (1972)) est égale à 0.06).

Chez les sujets atteints de sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire (forme la plus grave de la maladie; la survie moyenne habituelle de ce type de patients est inférieure à 3 ans), 65 % des patients sous placebo sont morts alors que ce pourcentage descend à 47 % chez les patients sous riluzole (la probabilité dans le test de Wilcoxon est égale à 0.011 et la probabilité dans le test de Logrank (R. PETO et J. PETO, Journal of the Royal Statistical Society, series A, vol. 135, 185-207 (1972)) est égale à 0.032).

L' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole augmente donc de manière statistiquement significative la survie des patients atteints de maladies du motoneurone et notamment de sclérose latérale amyotrophique et cet effet est particulièrement net chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.

L' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet EP 50551.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophylline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 50 et 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 25 à 200 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

#### Exemple A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|   |       |
|---|-------|
| - Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole  | 50 mg |
| - Mannitol  | 64 mg |
| - Cellulose microcristalline  | 50 mg |
| - Polyvidone excipient  | 12 mg |
| - Carboxyméthylamidon sodique   | 16 mg |
| - Talc  | 4 mg  |
| - Stéarate de magnésium   | 2 mg  |
| - Silice colloïdale anhydre   | 2 mg  |
| - Mélange de méthylhydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol 6000, dioxyde de titane (72-3,5-24,5)<br>q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg |       |

#### Exemple B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|  |       |
|--|-------|
| - Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole | 50 mg |
| - Cellulose                                | 18 mg |
| - Lactose                                  | 55 mg |
| - Silice colloïdale                        | 1 mg  |
| - Carboxyméthylamidon sodique              | 10 mg |
| - Talc                                     | 10 mg |
| - Stéarate de magnésium                    | 1 mg  |

## Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|  |                          |
|--|--------------------------|
| - Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole | 10 mg                    |
| - Acide benzoïque                          | 80 mg                    |
| - Alcool benzylique                        | 0,06 cm <sup>3</sup>     |
| - Benzoate de sodium                       | 80 mg                    |
| - Ethanol à 95 %                           | 0,4 cm <sup>3</sup>      |
| - Hydroxyde de sodium                      | 24 mg                    |
| - Propylène glycol                         | 1,6 cm <sup>3</sup>      |
| - Eau                                      | q.s.p. 4 cm <sup>3</sup> |

## Revendications

1. Application de l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone.
2. Application selon la revendication 1 de l' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement de la sclérose latérale amyotrophique.
3. Application selon la revendication 2 pour obtenir un médicament destiné au traitement de la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire.
4. Application selon la revendication 2 pour obtenir un médicament destiné au traitement de la sclérose latérale amyotrophique à forme bulbaire.
5. Application selon l'un des revendications 1 à 4 pour obtenir un médicament comprenant 25 à 200 mg d' amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 2878

Page 1

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes   | Revendication concernée   | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)          |
| D,X,<br>Y  | EP-A-0 282 971 (WARNER-LAMBERT COMPANY)<br><br>* page 2 *<br>* page 12 *<br>* revendication 3 *<br>---  | 1-5   | A61K31/425                                    |
| Y  | THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE<br>vol. 9, no. 11, Novembre 1989,<br>pages 3720 - 3727<br>C. MALGOURIS ET AL. 'RILUZOLE, A NOVEL<br>ANTIGLUTAMATE, PREVENTS MEMORY LOSS AND<br>HIPPOCAMPAL NEURONAL DAMAGE IN ISCHEMIC<br>GERBILS'<br>* abrégé *<br>* page 3720 *<br>* page 3725 - page 3726 *<br>--- | 1-5   |   |
| Y  | BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY<br>vol. 97,<br>page 583P<br>D. GIRDLESTONE ET AL. 'RILUZOLE<br>ANTAGONISES EXCITATORY AMINO ACID-EVOKED<br>FIRING IN RAT FACIAL MOTONEURONES IN VIVO'<br>* page 583P *<br>---   | 1-5   | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| Y  | WO-A-9 117 984 (RHONE-POULENC RORER S.A.)<br>* page 4 *<br>* revendications 1,2,6 *<br>---  | 1-4   | A61K  |
| Y  | WO-A-9 118 892 (RHONE-POULENC RORER S.A.)<br>* page 7 - page 8 *<br>* revendications 1,7 *<br>---   | 1-4   |   |
| Y  | THERAPIE<br>vol. 45, no. 3, 1990,<br>pages 277 - 279<br>TH.L. MUNSAT ET AL. 'EXCITOTOXINS AND<br>AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS'<br>* le document en entier *<br>---   | 1-5   |   |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications   |   |   |   |
| Lieu de la recherche<br>LA HAYE  |   | Date d'achèvement de la recherche<br>22 FEVRIER 1993  | Examineur<br>KRAUTBAUER B.                    |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES  |   |   |   |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |   | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la<br>date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>---<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 2878

Page 2

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |  |  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
|---|--|--|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|--|--|--|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes  | Revendication concernée                              | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5) |                               |  |   |  |  |  |
| Y   | ANN NEUROL<br>vol. 22, no. 5, 1987,<br>pages 575 - 579<br>A. PLAITAKIS ET AL. 'ABNORMAL GLUTAMATE METABOLISM IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS'<br>* abrégé *<br>* page 575 *<br>* page 577 - page 578 *<br>---   | 1-5  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| Y   | NEUROLOGY<br>vol. 41, no. 3, 1991,<br>pages 392 - 393<br>A. PLAITAKIS ET AL. 'DYSREGULATION OF GLUTAMATE METABOLISM IN ALS: CORRELATION WITH GENDER AND DISEASE TYPE'<br>voir abrégé no. 957S<br>---   | 1-5  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| D,A   | EP-A-0 050 551 (PHARMINDUSTRIE)<br>* page 2 *<br>* revendications 1,2 *<br>---   | 1-5  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| A   | 'PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH'<br>1986, WALTER DE GRUYTER, BERLIN. NEW YORK<br>voir page 67: "Amyotrophische Lateralsklerose"<br>---  | 1-5  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| A   | 'THE MERCK MANUAL'<br>1987, MERCK & CO., INC., RAHWAY, N.J.<br>voir page 1438 - page 1439: "MOTOR NEURON DISEASES"<br>-----  | 1-5  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications  |  |  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| Lieu de la recherche<br>LA HAYE   |  | Date d'achèvement de la recherche<br>22 FEVRIER 1993 | Examinateur<br>KRAUTBAUER B.         |                               |  |   |  |  |  |
| <table border="0"><tr><td>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</td><td>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>-----<br/>A : membre de la même famille, document correspondant</td></tr><tr><td>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> |  |  |                                      | CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>-----<br>A : membre de la même famille, document correspondant | X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |  |  |  |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES   | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>-----<br>A : membre de la même famille, document correspondant |  |                                      |                               |  |   |  |  |  |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire   |  |  |                                      |                               |  |   |  |  |  |